



menudo escaso. Para la preparación de productos farmacéuticos se desean productos intermedios de la serie isómera. Por ello es de significación desarrollar un procedimiento sencillo para la preparación y separación de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-

5. -(5)-isocianato de acuerdo con la fórmula

10.



15.

El octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-exo-isocianato se prepara según la invención al hacer reaccionar una mezcla de exo-endo-isómeros que consta esencialmente de exo-isómero de un éster alcoxi-alquílico inferior del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico con hidrazina para formar la hidrazida correspondiente de ácido carboxílico, ésta se libera mediante recristalización en halogenoalcanos inferiores de la parte en endo-isómero, la hidrazida de ácido así purificada se transforma con ácido nitroso en la azida de ácido y ésta se descompone térmicamente.

25.



- Como materias de partida para el procedimiento según la invención pueden entrar en consideración los ésteres alcoxiálquílicos inferiores siguientes del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico: éster beta-metoxi-etílico, éster beta-etoxietílico, éster beta-n-propoxietílico, éster beta-isopropoxietílico, éster beta-n-butoxietílico, éster gamma-metoxipropílico, éster gamma-etoxipropílico, éster gamma-n-propoxipropílico, éster gamma-isopropoxipropílico y éster gamma-n-butoxipropílico. Es de significación que solamente se utilizan ésteres como materias de partida, que contienen una parte esencial en exo-isómeros. Tales ésteres se obtienen según un procedimiento de trabajo continuo mediante reacción de 2,5-norbornadieno con los ésteres alcoxiálquílicos inferiores de ácido acrílico correspondientes en presencia de catalizadores de níquel (0) de 150 a 200°C. El éster beta-etoxietílico es el mejor apropiado de los indicados. Es apto para reacción y puede reaccionar fácilmente para formar la hidrazida deseada. Además el éster metílico conocido por la patente estadounidense número 3.271.438 y el éster etílico conocido por la publicación de patente alemana número 1.186.052 reaccionan asimismo fácil y en buen rendimiento con hidrazina. Sin embargo, ambos ésteres poseen un olor propio penetrante [G.N. Schrauzer et al., Ber. 95 2768 (1962)], que hacen casi imposible trabajar con estos compuestos. Los mismos vestigios de estos ésteres ocasionan en las reacciones subsiguientes todavía molestias de olor considerables. Asimismo el ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico tiene un olor propio
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- muy fuerte. Los ésteres alcoxialquílicos que entran en consideración para el procedimiento de acuerdo con la invención no poseen prácticamente olor propio y son poco sensibles en la hidrólisis de forma que no constituyen ácido carboxílico, incluso en vestigios no se percibe olor desagradable. Es conveniente utilizar en lugar de hidrazina hidrato de hidrazina ya que se deja manipular más fácilmente. La reacción del éster de ácido carboxílico con hidrazina o hidrato de hidrazina se efectúa en presencia de disolventes orgánicos inertes frente a los componentes reaccionales, de preferencia en el alcoxialcohol correspondiente del éster alcoxialquílico.
- 5.
- 10.

- La hidrazida precipita después de esta etapa como mezcla de isómeros con parte muy elevada en exo-isómeros. Al recristalizar en halogenoalqueno inferior se elimina la parte de endo-isómeros. La exo-hidrazida es cristalina, mientras que el endo-isómero precipita como aceite. La mezcla se disuelve en un halogenoalcano de alto punto de ebullición y luego se enfría en baño de hielo durante algunos pocos minutos. Al enfriar más tiempo se separa por cristalización la mayor parte del endo-isómero con el exo-isómero y la recristalización debe repetirse luego varias veces. La pureza de la exo-hidrazida se determina por último en el espectro de resonancia nuclear. Como halogenoalcano inferior pueden entrar en consideración etanos en especial clorados. Con 1,2-dicloroetano se obtiene tras recristalizar una o dos veces exo-hidrazida perfectamente pura de isómeros.
- 15.
- 20.
- 25.



- La exo-hidrazida se transforma luego con ácido nitroso en la azida. El ácido nitroso se obtiene de preferencia a partir de una solución acuosa de nitrito alcalino y ácido clorhídrico. Para evitar las reacciones secundarias indeseadas, se trabaja mejor
5. en una mezcla de un disolvente orgánico con agua. Es preferible un sistema de dos fases, en cuya fase acuosa se efectúa la reacción y de ella se extrae la azida formada continuamente por la fase orgánica. Como disolventes orgánicos pueden entrar en consideración aquellos, en los que son bien solubles tanto la azida
 10. como también el isocianato. Son utilizables hidrocarburos alifáticos y aromáticos, éteres de alto punto de ebullición, etc.; es ventajosa la utilización de alcanos y cicloalcanos de alto punto de ebullición, en especial del ciclohexano. Para evitar otras reacciones secundarias la acidez de la mezcla reaccional
 15. debe ser elevada y en comparación la concentración de clorhidrato de hidrazida es baja. Para ello se dispone en el recipiente reaccional de preferencia mezcla de disolvente y ácido clorhídrico, luego se adiciona simultáneamente en proporciones estequiométricas la solución de clorhidrato y la solución de nitrito. La
 20. adición de ambas soluciones se regula de forma que la temperatura de la mezcla reaccional no rebase 10°C. Tras finalizar la reacción se separa la fase orgánica en el que está disuelta la azida y se seca. Para la descomposición de la azida se calienta lenta y cuidadosamente al punto de ebullición del disolvente
 25. utilizado, es decir hasta que no se efectúa más generación de nitrógeno. El disolvente se elimina luego y el residuo se frac-



ciona en vacío. Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene el octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-exo-isocianato en rendimientos entre 70 y 80% del valor teórico, calculado sobre la exo-hidrazida.

5. Este isocianato puede hacerse reaccionar con aminas y amidas diferentes para formar derivados de urea, de los cuales algunos poseen propiedades farmacológicas características, y otros son materias activas herbicidas y pesticidas características. Así se obtiene por ejemplo a partir del exo-isocianato citado y arilsulfonamidas, las 1-arilsulfonil-3-[octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)]ureas correspondientes, por ejemplo la 1-(p-tolilsulfonil)-3-[octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)]urea, a partir del exo-isocianato y las aminas o arilaminas alifáticas primarias o secundarias, herbicidas importantes, a partir de
10. exo-isocianato y oximas, pesticidas importantes. Mediante reacciones con alcoholes se obtiene ésteres de ácido carbámico y con ácido acético y anhídrido de ácido acético, la acetilamina. Los ésteres de ácido carbámico y la acetilamina se hidrolizan fácilmente para formar la octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-exo-
15. -amina (punto de ebullición 75-77°C, 11 Torr, índice de refracción n_D^{20} : 1,5186), que poseen una acción antivírica sobresaliente.
- 20.

El ejemplo siguiente se utiliza para ilustrar el procedimiento según la invención, las temperaturas se indican en grados

25. Celsius.



EJEMPLO

- a) En un matraz sulfonado se calientan 1.000 gramos de hidrato de hidrazina y 90 gramos de 2-etoxietanol a 115° y en el término de 5 horas se trata en forma de gotas y bajo fuerte agitación con 2360 gramos de éster beta-etoxietílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico (mezcla de isómeros endo:exo 1,9). La mezcla reaccional se calienta luego a reflujo durante 10 horas y bajo agitación, a continuación se destila la mayor parte del hidrato de hidrazina no reaccionado, agua y disolvente (presión normal) y el residuo se adiciona sobre hielo-agua (1:2). Después de 2 horas de agitación se filtra el precipitado, se lava con agua helada y se seca durante 24 horas en vacío. La hidrazida bruta tiene el punto de fusión de 74-96° y representa una mezcla de isómeros que consta esencialmente del exo-isómero. El rendimiento en exo-hidrazida bruta asciende al 87% del valor teórico.
- b) 178 gramos de la hidrazida obtenida según a) se disuelve en 1780 cc de 1,2-dicloroetano hirviente. Luego, la solución se enfría a 0° y se mantiene durante algunos minutos a esta temperatura. El precipitado obtenido se separa. La hidrazina del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-exo-carboxílico tiene el punto de fusión de 126° y según el espectro de resonancia nuclear no muestra ninguna impureza por endo-isómero. El rendimiento asciende a 98 gramos (60%).



- c) A partir de 178 gramos de hidrazida del ácido octahidro-
-1,2,4-metenopentalen-5-exo-carboxílico, 130 cc de agua y 140
gramos de ácido clorhídrico concentrado se obtiene una solución
del clorhidrato de hidrazida correspondiente. La solución se
5. trata simultáneamente con una solución preparada a partir de 170
cc de agua y 35 g de nitrito sódico bajo buena agitación de 0 a
5º en una mezcla de 600 cc de agua, 160 gramos de ácido clorhí-
drico concentrado y 625 gramos de ciclohexano. La afluencia de
ambas soluciones se regula de forma que correspondan dos partes
10. en volumen de solución de clorhidrato de hidrazina a una parte
en volumen de solución de nitrito y la temperatura de la mezcla
reaccional no rebasa los 10º. La mezcla se agita a 0º durante
30 minutos después de finalizar la adición, y luego se deja re-
posar. Se forman dos capas, de las cuales se separa la capa de
15. ciclohexano y se seca con sulfato sódico, la capa acuosa se de-
secha. Tras la filtración, la capa de ciclohexano se calienta
lenta y cuidadosamente a 80º en el término de 2 horas. A 30º se
inicia la generación de nitrógeno y finaliza a 70º. Luego se
destila el ciclohexano y se fracciona el residuo. El octahidro-
20. -1,2,4-meteno-pentalenil-(5)-exo-isocianato tiene el punto de
ebullición: 45-50º a 0,3 Torr. El rendimiento asciende a 121
gramos (75% del valor teórico). El índice de refracción $n_D^{20} =$
1,5056.

25. El éster beta-etoxi-etílico del ácido octahidro-1,2,4-
-metenopentalen-5-carboxílico utilizado como materia de partida



en el ejemplo precedente, se prepara como sigue:

- 3312 gramos de éster beta-etoxi-etílico del ácido acrílico, estabilizado con 0,2% de éter monoetílico de hidroquinona, 1852 gramos de 2,5-norbornadieno y 148 gramos de fosfina tricarbonyl-trifenilica de níquel se mezclan conjuntamente. 500 cc de esta mezcla se calientan a 170° en un matraz provisto con tubo de salida cortado a bisel hasta que se presenta reacción fuertemente exotérmica. Inmediatamente después de extinguirse la reacción (descenso de la temperatura interior de 180 a 170°C) se adiciona la mezcla de catalizador de éster-dieno de forma que la temperatura interior ascienda a 170-180°. Simultáneamente, el producto reaccional, a saber el éster beta-etoxi-etílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico, se purga por el tubo de salida cortado a bisel. La afluencia y salida se regulan de forma que se encuentren 1.500 cc de mezcla reaccional en el recipiente reaccional. Después de 2,5 a 3 horas, finaliza la reacción de la preparación. Para purificar se fracciona el éster en vacío, su punto de ebullición es de 115° a 0,5 Torr (no corregido), respectivamente 100° a 0,005 Torr. El índice de refracción $n_D^{20} = 1,4833$.

= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza nº 9213/68 del 20 de junio de 1968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-exo-isocianato, caracterizado porque una mezcla de exo-endo-isómeros que consta esencialmente de exo-isómero, de un éster alcoxiálquico inferior de ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico se hace reaccionar con hidrazina para formar la hidrazida de ácido carboxílico correspondiente, esta se libera mediante recristalización en halogenoalcanos inferiores de la parte endo-isómera, la hidrazida de ácido así purificada se transforma con ácido nitroso en la azida de ácido y ésta se descompone térmicamente.
- 10.
15. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de éster alcoxiálquico inferior de ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico, se utiliza el éster beta-etoxietílico del ácido octahidro-1,2,4-metenopentalen-5-carboxílico.
20. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en calidad de halogenoalcano se utiliza 1,2-



-dicloroetano.

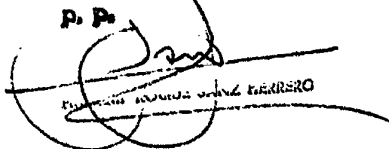
4.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las reacciones se realizan en presencia de disolventes orgánicos o en mezclas de tales disolventes con agua, inertes frente a los participantes reaccionales.

5.- Procedimiento para la preparación de octahidro-1,2,4-metenopentalenil-(5)-exo-isocianato.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de junio de 1969
JAIME ISERN

p. a.

P. P.

En fecho de 19 de junio de 1969

mt.